# PEROXOCHLORIC ACID, DERIVATIVES AND ANIONS, SALTS THEREOF, METHOD FOR PRODUCING THEM AND USE OF THE SAME

Publication number: WO0048940

Publication date:

2000-08-24

Inventor:

STAHL KURT-WILHELM (DE); WANNOWIUS KLAUS

JUERGEN (DE) .

**Applicant:** 

STAHL KURT WILHELM (DE); WANNOWIUS KLAUS

JUERGEN (DE)

Classification:

- international:

A61K33/40; C01B11/16; A61K33/40; C01B11/00;

(IPC1-7): C01B15/055

- european:

A61K33/40; C01B11/16

Application number: WO2000EP01350 20000218

Priority number(s): DE19991007256 19990219; DE19991050632 19991020

Also published as:

EP1154953 (A1)

EP1154953 (A0)

EP1154953 (B1)

Cited documents:

WO8403274

EP0093875

DE1567465

DE1567816

XP000864568

Report a data error here

#### Abstract of WO0048940

The invention relates to peroxochloric acid, HOOCIO2, with pentavalent chlorine, its derivatives and anions and salts thereof. The latter can obtained and isolated after reacting chlorine dioxide with an aqueous or hydrous solution of hydrogen peroxide at a pH value of >/= 6,5 and are suitable for use as oxidizing agents in the technical, medical and cosmetic sectors.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG V INTERNATIONALE ZUSAMMENARI	'ERÖFI BEIT A	FENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE UF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)		
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : C01B 15/055	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48940 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP  (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (  (30) Prioritätsdaten: 199 07 256.6 19. Februar 1999 (19.02.99) 199 50 632.9 20. Oktober 1999 (20.10.99)  (71)(72) Anmelder und Erfinder: STAHL, Kurt- [DE/DE]; Goethestrasse 69, D-79100 Freibur WANNOWIUS, Klaus, Jürgen [DE/DE]; Im Grün- D-64372 Ober-Ramstadt (DE).  (74) Anwälte: SCHMITT, Hans usw.; Dreikönigstr D-79102 Freiburg (DE).	18.02.00 DI DI Wilhelm	BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht		
(54) Title: PEROXOCHLORIC ACID, DERIVATIVES AND ANIONS, SALTS THEREOF, METHOD FOR PRODUCING THEM AND USE OF THE SAME				

(54) Bezeichnung: PEROXOCHLORSÄURE, DERIVATE UND ANIONEN, SALZE DAVON, UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

# (57) Abstract

The invention relates to peroxochloric acid, HOOCIO2, with pentavalent chlorine, its derivatives and anions and salts thereof. The latter can obtained and isolated after reacting chlorine dioxide with an aqueous or hydrous solution of hydrogen peroxide at a pH value of ≥ 6,5 and are suitable for use as oxidizing agents in the technical, medical and cosmetic sectors.

# (57) Zusammenfassung

Beschrieben werden Peroxochlorsäure, HOOCIO2, mit 5-wertigem Chlor, deren Derivate und Anionen und Salze davon. Sie sind erhältlich und isolierbar nach Umsetzung von Chlordioxid mit einer wässrigen oder wasserhaltigen Lösung von Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von ≥ 6,5. Sie sind geeignet als Oxidationsmittel auf dem technischen, medizinischen und kosmetischen Sektor.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

i							
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Моласо	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
ВВ	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG -	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CT	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		*
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
ER	Fetland	I.R	Liberia	SG	Singapur		

# Peroxochlorsäure, Derivate und Anionen, Salze davon, und Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung

# Zusammenfassung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Chlorhydroperoxid, Peroxochlorsäure, deren Derivate, Anionen, Derivate davon, oder Salze davon. Sie betrifft auch die Herstellung dieser Verbindungen und deren Verwendung im pharmazeutischen und insbesondere im medizinischen Bereich als Arzneimittel und Desinfektionsmittel, wie in der Kosmetik und der medizinischen Pflege als gewebeverträgliches Desodorans, sowie in den Bereichen Nahrungsmittelbehandlung und Technologie, insbesondere bei der Konservierung von Nahrungsund Genußmitteln und als Bleichmittel sowie zur Trinkwasserdesinfektion, Entkeimung von Pflanzen und Früchten in der Landwirtschaft und als Oxidationsmittel in der technischen Chemie sowie zur Abgasreinigung.

15

20

# Hintergrund der Erfindung

Oxidationsmittel finden vielfältigste Anwendungen in der technischen Chemie, in der Hygiene und Nahrungsmittelkonservierung, in der Kosmetik und auch in der Pharmazie.

Nach Polly Matzinger (Polly Matzinger: "Tolerance, Danger, and the Extended Family" in Annu. Rev. Immunol. 1994, 12) senden gewaltsam, d.h. durch massive Strahleneinwirkung, toxische Substanzen, parasitäre, bakterielle oder virale Infektionserreger, lytisch, nicht-apoptotisch, sterbende Zellen Gefahrensignale ("danger signals") aus, welche andauern müssen, damit die körpereigene Abwehrkraft, die neben dem eigentlichen Antigensignal einer unspezifischen Costimulation durch Antigenpräsentierende Zellen (z.B. Makrophagen) bedarf, klinisch optimal wirksam werden kann.

Bei einem gewaltsamen, nicht-apoptotischen Zelluntergang sind Freßzellen (sogenannte Mikro- und Makrophagen) für die Zelltrümmerbeseitigung verantwortlich. Bei dieser Zelltrümmerbeseitigung werden oxidativ wirksame Sauerstoffmetabolite freigesetzt. Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ist der bekannteste Vertreter. In-vitro-Versuche zeigen, daß H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> im mikromolaren Bereich über Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-xB zu einer Immunmodulation von Lymphozyten führen kann (R. Schreck et al., The EMBO Journal 10(8), 2247-58 (1991); M. Los et al., Eur. J. Immunol. 25, 159-65

20

30

(1995)). Der Arbeitskreis von Avraham Novogrodsky war der erste, der in vitro gezeigt hat, daß bestimmte Oxidantien (Bowers W.E.: "Stimulation of Lymphocytes with periodate or Neuraminidase plus Galactose Oxidase - NAGO" p. 105 - 109, Review in Immunochemical Techniques Part K Methods in Enzymology Vol. 150, 1987) unter anderem auch das im Körper selber gebildete H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, co-mitogen die durch Antigenreiz hervorgerufene Lymphozytenvermehrung steigern, wenn sich gleichzeitig Makrophagen in der Lymphozytenkultur befinden (Stenzel K.H., Rubin A.L., Novogrodsky A.: "Mitogenic and Comitogenic Properties of Hemin." J.Immunol. 127, 6: 2469-2473 et ibid. cit. ref.). Werden die oxidativ wirksamen Sauerstoffmetabolite im Körper in nicht ausreichendem Maße gebildet, bleibt eine Immunabwehr unvollkommen bzw. sie bleibt sogar ganz aus, so daß eine Toleranz oder pathologische Anergie entsteht. Werden sie überschießend bzw. schwelend, übermäßig langanhaltend produziert, dann entstehen chronische Entzündungen und Gewebsvernarbungen.

Es ist nach diesen Befunden von Avraham Novogrodsky im Zusammenhang mit der Hypothese von Polly Matzinger davon auszugehen, daß oxidativ wirksame Sauerstoffverbindungen besonders in solchen klinischen Situationen eine therapeutische Wirkung haben, in denen ihre körpereigene Bildung mangelhaft bleibt bzw. nachläßt, bevor die Körperschäden vollkommen wiederhergestellt und die Infektionserreger vollständig beseitigt wurden. Es ist besonders in den Fällen mit einem Behandlungserfolg zu rechnen, in denen die Erreger die Zellen zwar infizieren, sie aber nicht zerstören, so daß die "danger signals" ausbleiben. Beispielhaft seien hier Infektionen mit Lepra- und Tuberkelbazillen und solche mit Herpes- und AIDS (HIV) -Viren genannt.

Über den erfolgreichen klinischen Einsatz von Kaliumbichromat zur Abheilung von jauchenden chronischen Wunden wurde bereits 1906 berichtet (Fenwick, J.: "The Treatment of Cancer by the Use of Potassium Bichromate", British Medical Journal, March 6th, 1909, 589 - 591).

Zahlreiche weitere, in der Zwischenzeit erschienene Veröffentlichungen zeigen, daß in physiologischer Weise im Körper gebildetes Wasserstoffperoxid wie auch das in vivo noch kurzlebigere Peroxonitrit, das aus dem ebenfalls physiologischen Nitroxid und Wasserstoffperoxid entstehen kann, ebenfalls Wundheileffekte zeigen, an welchen eine positive Immunmodulation essentiell beteiligt ist. Beispielsweise beschreibt die EP-A-0

15

20

25

390 829 eine Methode zur Steigerung der syngenen intradermalen Zellvermehrung durch Wachstumsfaktoren beim Menschen mit Wasserstoffperoxidinjektionen. Eine solche comitogene Steigerung der Wachstumsfaktorwirkung von Interleukin-2 wurde 1987 auch für Periodat beschrieben (Wang J. et al., The American Journal of Medicine 1987, 83: 1016 - 1023).

Es hat sich gezeigt, daß (co)mitogene Oxidantien nicht tolerable Nebenwirkungen haben, wie z.B.: bei Bichromat: die inzwischen bekannt gewordene krebserzeugende Wirkung von Chromoxid. Bei Periodat: Iodüberempfindlichkeit und toxische Wirkung. Deswegen muß der klinische Einsatz umständlich als "adoptive transfer" stattfinden, d.h. die Blutzellen werden entnommen, in vitro behandelt und dann in vivo zurückgegeben, wie in der zuvor zitierten Arbeit von J. Wang et al. 1987 beschrieben. Bei NAGO: die Fremdproteinsensibilisierung. Bei H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: die Bildung toxischer Sauerstoffradikale. Auch stehen ihrer Verwendung als Arzneimittel technische Probleme entgegen, z.B.: bei H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: geringe Haltbarkeit in verdünnter wäßriger Lösung; die Katalaseempfindlichkeit mit massiver Sauerstoffgasfreisetzung. Bei oxidierten Ubichinon-Derivaten: Galenische Probleme und eingeschränkte Bioverfügbarkeit.

Es war daher bisher nicht möglich, die experimentell nachgewiesene immunpharmakologische Wirkung (co)mitogener Oxidantien auf die Geweberegeneration/Wundheilung, auf die Infektabwehr bzw. auf die Steigerung der Immunantwort auf die klinische Praxis zu übertragen, in der neben einer örtlichen Anwendung auch eine systemische Anwendung meist in Form einer intravenösen Verabreichung wünschenswert ist.

In der Patentliteratur sind einige Chlor-Sauerstoff-Präparationen beschrieben, die insbesondere in solchen technischen Bereichen Verwendung finden, in denen sie als Oxidantien nicht nur in der Industrietechnik als Bleichmittel und Geruchsbeseitiger eingesetzt werden, sondern auch zur paramedizinischen Verwendung empfohlen werden, wie in der Kosmetik zur Haut und Haarpflege, zur Haushaltspflege, im sanitären Sektor zur Hygiene und/oder als Desinfektionsmittel von Oberflächen (US 2,701,781; US 3,123,521) und/oder Wunden (US 4,084,747; EP-A-0 744 895), als Konservierungsmittel für Käse (US 3,147,124), zur Trink- und Badewasser-Aufbereitung (US 4,296,103; DE-A-44 05 800, DE-A-19 518 464; WO 96/33947; WO 97/06098). Die US-A-4,296,103, EP-A-0 136 309, US-A-4,507,285 und EP-A-0 255 145 beschreiben die

15

30

Arzneimittelanwendung von Chlor-Sauerstoff-Präparationen. Jedoch erfüllen die beschriebenen Chlor-Sauerstoff-Präparationen die Anforderungskriterien einer modernen Arzneimittelzulassung nicht, die besagen, daß die Pharmakodynamik der Präparation einer chemisch definierten Verbindung als sogenannter Wirksubstanz zugeordnet werden können muß, auf die das Arzneimittelprodukt zu standardisieren ist, nicht zuletzt, um so eine gleichbleibende Arzneimittelqualität zu gewährleisten.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Oxidationsmittel bereitzustellen, das die vorstehenden Nachteile nicht aufweist. Das Oxidationsmittel soll neben der üblichen Anwendbarkeit für Oxidationszwecke auf technischem und medizinischem Gebiet, sowie zur Desinfektion, auch die Möglichkeit zur Formulierung als Arzneimittel zur örtlichen, wie auch systemischen Anwendung, z.B. zur intravenösen Verabreichung bieten, beispielsweise als Arzneimittel für die Geweberegeneration, die Wundheilung und zur Infektabwehr bzw. zur Steigerung der Immunantwort. Es soll darüber hinaus den Anforderungen der modernen Arzneimittelzulassung genügen.

# Angaben zu den Zeichnungen

Fig. 1 zeigt die Korrelation zwischen dem pKa-Wert von Säuren (ROH; x-Achse) und entsprechenden Peroxidsäuren (ROOH; Y-Achse).

(1) = HOONO<sub>2</sub>/HONO<sub>2</sub>-Paar; (2) = CICH<sub>2</sub>C(O)OOH/CICH<sub>2</sub>C(O)OH-Paar; (3) = HC(O)OOH/HC(O)OH-Paar; (4) = HOONO/HONO-Paar; (5) = CH<sub>3</sub>C(O)OOH/CH<sub>3</sub>C(O)OH-Paar; und (6) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O-Paar. (7) zeigt den Wert für das O<sub>2</sub>CIOOH (erfindungsgemässe Säure)/O<sub>2</sub>CIOH-Paar.

#### 25 Detailierte Beschreibung der Erfindung

oxochlorat bezeichnet.

Überraschenderweise hat es sich gezeigt, daß diese Aufgabe gelöst werden kann durch die Bereitstellung von einem definierbaren Chlorhydroperoxid sowie von dessen Salzen und Anionen. Das erfindungsgemäß bereitgestellte Chlorhydroperoxid hat die Formel HOOCIO<sub>2</sub>, in der Chlor 5-wertig ist, und verhält sich als Säure, die in wäßrigem Milieu das Anion ¬OOCIO<sub>2</sub> liefert. Es wird daher als Peroxochlorsäure und sein Anion als Per-

Die Vereinigung zweier Peroxochlorationen kann unter Abspaltung eines

Sauerstoffmoleküls zu Abkömmlingen (Derivaten) des Peroxochlorats führen mit einer Peroxogruppierung und zwei Chloratomen mit unterschiedlicher Wertigkeit. Diesen Ionen ist die Summenformel Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>2</sup> zuzuschreiben.

- Chlorhydroperoxide stellen eine Verbindungsklasse dar, die bisher noch nie, weder als solche noch in einer ihrer anionischen Formen in Substanz oder auch in Lösung hergestellt und isoliert werden konnte. In der Fachliteratur sind von den Chlorhydroperoxiden bisher nur theoretische Stabilitäten von Molekülen für die Gasphase berechnet bzw. vorhergesagt worden. Die Berechnungen führen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Auch in der Gasphase der Atmosphäre konnte bisher kein Hinweis auf die Existenz von langlebigen Hydroperoxiden des Chlors gefunden werden (Finkbeiner, M., Crowley, J.N., Horie, O., Müller, R., Moortgat, G.K., und Crutzen, P.J., J. Phys. Chem. 99, 16264-16275 (1995)).
- In der Literatur wird berichtet, daß die Umsetzung von Chlordioxid mit Wasserstoffperoxid zu Chlorit und Sauerstoff führt (Bogdanchikov, G.A., Kozlov, Yu.N. and Berdnikov, V.M. The Mechanism of the Elementary Act of HO<sub>2</sub>-Anion Oxidation by a ClO<sub>2</sub> Radical in Aqueous Solution. Khim. Fiz. 1983 (5), 628-636). Ni, Yonghao and Wang, Xiaolan, (Mechanism and Kinetics of Chlorine Dioxide Reaction with Hydrogen Peroxide Under Acidic Conditions Canadian J. of Chemical Engineering 75, 31-36 (1996)) arbeiten bei einem pH-Wert von 3,63 bis 6,10 und erzielen Chlorit nach folgender Reaktionsgleichung

$$2 \text{ CIO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{OH}^{-} \Rightarrow 2 \text{ CIO}_2^{-} + \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$$

25

Als unstabiles Zwischenprodukt postulieren sie eine Verbindung mit 4-wertigem Chlor.

Überraschenderweise hat es sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung gezeigt, daß es möglich ist, stabile Peroxochlorsäure und stabile Salze bzw. Anionen davon herzustellen und zu isolieren. Es hat sich nämlich beispielsweise gezeigt, daß stabile Peroxochlorsäure bzw. deren Anionen und Salze erhalten werden durch Umsetzung von Chlordioxid mit Wasserstoffperoxid, wenn bei pH-Werten von gleich oder oberhalb des pKs-Wertes von Peroxochlorsäure (HOOCIO<sub>2</sub>) gearbeitet wird. Bevorzugt wird bei pH-Wer-

ten von 6,5 und darüber, besonders bevorzugt im pH-Bereich 10 - 12 gearbeitet.

Einen Gegenstand der Erfindung bildet daher Peroxochlorsäure oder deren Salze; sowie Peroxochlorsäure und deren Salze bzw. Anionen in wäßriger Lösung. Die Erfindung umfaßt weiter oligomere Derivate des Peroxochlorats mit gemischtvalenten Chloratomen und deren Salze bzw. Anionen in wäßriger Lösung sowie das Kohlendioxidaddukt, als Säure, als Anion in Lösung, oder als Salz davon. Die oligomeren Derivate und/ oder Kohlensäureaddukte werden im folgenden als "Derivate" bezeichnet, insbesondere Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>2</sup>.-Anionen, oder Salze davon, oder O<sub>2</sub>Cl-O-O-C(=O)O<sup>--</sup>-Anionen, oder Salze davon.

Die Peroxochlorsäure weist einen pKa-Wert (synonym pKs-Wert) von  $6.5 \pm 0.2$  auf und unterscheidet sich so von den bekannten Chlor-Sauerstoff-Säuren, wie aus der nächstehenden Tabelle ersichtlich, in der auch weitere charakteristische Parameter der Säure bzw. von deren Anion im Vergleich mit solchen der bekannten Säuren angegeben sind.

Die Charakterisierung des Peroxochlorations gelingt neben dem pKa-Wert auch mittels einer charakteristischen Ramanbande bei 1051 cm<sup>-1</sup> (Tabelle 1)

# 20 <u>Tabelle 1:</u>

10

Säure/Base-Paar	PKs-Wert der Säure	Bandenlage [cm <sup>-1</sup> ] im Raman-Spektrum des Säureanions	UV-Spektrum des Säureanions
HOCI/ OCI	7,6	729 ± 1 (stark)	λ <sub>max</sub> = 298 nm
HOCIO/ OCIO	2,0	799 ± 1 (stark)	λ <sub>max</sub> = 260 nm
HOCIO₂/ OCIO₂	0,0	933 ± 1 (stark)	Flankeλ<215 nm
HOCIO <sub>3</sub> / OCIO <sub>3</sub>	-10	937 ± 1 (stark)	Flankeλ<205 nm

HOOCIO₂/	6,5 ± 0,2	1051 ± 1 (stark),	Flankeλ<230 nm
		983 ± 1 (schwach)	
Carbonat, CO <sub>3</sub> <sup>2</sup> -		1069 ± (stark)	<u>'</u>

Insbesondere lässt sich die Verbindung auch von anderen Oxoverbindungen und von Carbonat unterscheiden (Tabelle 2):

#### Tabelle 2:

Verbindung	RAMAN-Linie (cm <sup>-1</sup> )
Wasserstoffperoxid	878 ± 1 (stark)
Peroxonitrit, ON-OO	1050 ± 1 (stark)
Peroxosalpetersäure. O2N-OOH	945 (O-O-Streckschwingung)
Peroxochlorat, O <sub>2</sub> Cl-OO	1051 ± 1 (stark), 983 ± 1 (schwach)
Oxone®, O <sub>3</sub> S-OOH	1062 ± 1 (stark), 983 ± (schwach)

Insbesondere die Ähnlichkeit mit der Peroxonitrit-Bande bei 1050 cm<sup>-1</sup> weist auf die strukturelle Verwandschaft hin.

Die Stabilität der Peroxochlorsäure in wäßriger Lösung kann durch die Halbwertzeit für ihren Zerfall bei Raumtemperatur angegeben werden. Sie liegt bei t<sub>1/2</sub> ≈ 6 Minuten. In der Gasphase konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, daß die Chlorperoxobindung dem Charakter nach zwischen einer van-der-Waals-Bindung und einer kovalenten Bindung liegt.

Fig. 1 zeigt, dass der theoretische pKa-Wert ("Prognosewert") für O₂ClOOH bei

PKa (ROOH) = 
$$6.11 \pm 0.14 * 0.33 \times 0.021 \times pKa$$
 (ROH)

liegen sollte. Der gefundene pKa-Wert (7) von 6,5 ± 0,2 liegt auf der Geraden und bestätigt somit die Struktur der erfindungsgemäßen Verbindung.

Das Peroxochloration an sich ergibt sich als stabile Verbindung. Da es jedoch in wäßriger Lösung im Gleichgewicht mit der Peroxochlorsäure steht, zerfällt es in Abhängigkeit vom pH-Wert. Die Halbwertzeit (in Tagen) für den Zerfall des Peroxochlorations läßt sich als Funktion der Protonenkonzentration mit der Gleichung berechnen:

$$t_{1/2} = 0.00412 + 3.85 \times 10^9 / [H^+] \text{ Tage}$$
 (Gleichung 1)

Bei pH 11 liegt sie bei etwa 400 Tagen; bei pH 12 bei etwa 10 Jahren.

Zur Verbesserung der Haltbarkeit der Peroxochlorate in wäßrigem Milieu ist es daher bevorzugt, die pH-Werte zur Lagerung erhöht zu halten, z.B. bei pH-Wert 10, 11, 12 oder mehr, insbesondere pH 10 bis 13.

20

Aus Peroxochlorat kann sich über die Reaktion

2 
$$OOCIO_2 \rightarrow CI_2O_6^2 + O_2$$

- das Desoxo-Dimere bilden, bei dem die Chloratome in unterschiedlichen Oxidationsstufen (+ 3 und + 5) vorliegen. Diese Dimere sind ebenfalls neu und die zugehörige Säure und insbesondere ihre Salze und Anionen, wie auch ihre Herstellung und Verwendung, Gegenstand der Erfindung.
- Peroxochlorat kann über die Reaktion mit Kohlendioxid bzw. deren Anionen Carbonat oder Hydrogencarbonat in ein Kohlendioxidaddukt überführt werden:

$$O_2CIOO^{-} + CO_2 \longrightarrow O_2CI-O-O-C(=O)O^{-}$$
 und/oder

15

20

25

30

Diese Peroxoderivate mit Kohlensäure sind ebenfalls neu und sie, insbesondere ihre Salze und/oder Anionen, wie auch ihre Herstellung und Verwendung, sind Gegenstand der Erfindung (vgl. die Derivate von Peroxonitrit, ONOO, das unter ähnlichen Bedingungen ONOOC(=O)O bildet - Radi et al., Methods Enzymol. Vol 301, 353-67 (1999)).

Sofern in der vorliegenden Offenbarung von "Anionen" die Rede ist, ist die Gegenwart erforderlicher Gegenionen (vor allem in Lösung) eingeschlossen. Es soll mit der Bezeichnung "Anionen" vor allem zum Ausdruck gebracht werden, daß in Lösung das Peroxochlorat-Anion die stabilere Form gegenüber der protonierten Säure ist.

Das Peroxochlorat und das Dimer, wie auch das Kohlensäureaddukt, können erfindungsgemäß als Gemisch vorliegen.

Die Erfindung betrifft auch das Verfahren zur Herstellung der Peroxochlorsäure bzw. von deren Derivaten, Anionen und/oder Salzen davon. Dieses Verfahren besteht darin, Chlordioxid mit wäßrigen oder wasserhaltigem Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von 6,5 oder höher, bevorzugt pH 10 - 12 umzusetzen. Es ist bevorzugt, den pH-Wert auf einem konstanten Wert zu halten.

Die Umsetzung kann in wäßrigem Milieu oder in wasserhaltigem Milieu durchgeführt werden. Es können beispielsweise neben Wasser auch mit Wasser mischbare Lösungsmittel vorliegen, wie beispielsweise Alkohole, wie z.B. Alkanole, wie Methanol, Ethanol oder dergleichen, oder Mischungen davon.

Wahlweise kann auch von anderen Chloroxiden ausgegangen werden. So läßt sich beispielsweise Chlormonoxid vorzugsweise in seiner dimeren Form (Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ebenfalls mit einem Hydroperoxid (vorzugsweise Wasserstoffperoxid) zum gewünschten Produkt umsetzen. Die Umsetzung gelingt im gleichen pH-Gebiet wie beim Chlordioxid angegeben.

15

20

Die Reaktionstemperatur kann erhöht werden, beispielsweise bis zu etwa 50°C; bei rein wäßrigen Systemen liegt die niedrigste Temperatur bevorzugt bei etwa 0°C. Liegen zusätzliche organische Lösungsmittel und/oder hohe Konzentrationen der beteiligten Reagentien vor, so können auch niedrigere, d.h. unter dem Gefrierpunkt von Wasser liegende Temperaturen verwendet werden. Bevorzugt wird bei Raumtemperatur gearbeitet.

Das zur Umsetzung benötigte Chlordioxid steht dem Fachmann zur Verfügung und kann in üblicher Weise hergestellt werden. Beispielsweise kann es hergestellt werden durch Reaktion eines Chlorits mit einer Säure (beispielsweise Natriumchlorit mit Schwefelsäure) oder durch Reduktion von Chlorat, beispielsweise mit schwefeliger Säure.

Das so erhaltene Chlordioxid kann gegebenenfalls nach Entfernung von vorhandenen Spuren von Chlor in an sich bekannter Weise (Granstrom, Marvin L.; and Lee, G.Fred, J. Amer. Water Works Assoc. 50, 1453-1466 (1958)) befreit werden.

Sollte das zur ClO<sub>2</sub>-Herstellung eingesetzte Chlorit mit Carbonat verunreinigt sein, so entsteht ClO<sub>2</sub>, das mit CO<sub>2</sub> verunreinigt ist, und/oder die oben beschriebenen Kohlensäureaddukte. Zur Absorption des Kohlendioxids sollte der Chlordioxid- und Kohlendioxid-haltige Gasstrom durch eine mit Lauge beschickte Waschflasche geleitet werden. Besser ist es jedoch, die Verunreinigungen an Carbonat durch fraktionierte Kristallisation des eingesetzten Natriumchlorit zu befreien. Eine Verunreinigung des Peroxochlorates mit Carbonat läßt sich leicht im Ramanspektrum erkennen. Anstelle der scharfen Bande bei 1051 cm<sup>-1</sup> erhält man eine Doppelbande bei 1069 cm<sup>-1</sup> (breit) und die im Rahmen der Erfindung wichtige Bande bei 1051 cm<sup>-1</sup> (scharf).

Das Chlordioxid kann mit einem Inertgas, wie Stickstoff oder einem Edelgas, wie Argon, jedoch auch durch Luft oder Sauerstoff zur Reaktion mit dem Wasserstoffperoxid gefördert werden. Beispielsweise ist es möglich, das Chlordioxid in einem ersten Reaktionsgefäß herzustellen und mit den genannten Gasen oder einem Gemisch daraus in ein zweites Reaktionsgefäß einzuleiten, in dem sich Wasserstoffperoxid in wasserhaltiger oder wäßriger Lösung befindet.

Der pH-Wert des Reaktionsgemischs wird durch Zugabe einer Base gleich oder ober-

halb 6,5, gehalten. Bevorzugt ist es, den pH-Wert konstant zu halten. Dies kann entweder manuell oder auch automatisch durch ein pH-Stat-Gerät erfolgen.

Als Basen können übliche anorganische oder organische Basen, wie Alkalilaugen, beispielswiese Natronlauge oder Kalilauge oder Erdalkalihydroxide, Ammoniak oder organische Basen, wie Stickstoffbasen, dienen. Es können auch die Hydroxide von quaternären Ammoniumsalzen, insbesondere Alkyl-, wie Trialkylammonium hydroxide, oder Zinkhydroxide eingesetzt werden.

Der Gehalt an Hydroperoxid in dem Reaktionsgemisch kann beispielsweise durch potentiometrische Titration mit einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure, bestimmt werden.

Die nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhaltenen Lösungen können als solche oder auch in abgewandelter Form zum Einsatz gebracht werden. Beispielsweise kann überschüssiges Wasserstoffperoxid in üblicher Weise, z.B. mit einer Schwermetallverbindung, wie Braunstein, beseitigt werden.

Es ist auch zweckmäßig, die Reaktion in Gegenwart von zusätzlichem Chlorit, beispielsweise Alkalimetallchlorit, z.B. Natriumchlorit, durchzuführen. Durch den Zusatz wird das Gleichgewicht der Zersetzungsreaktion

$$O_2CIOO_{<}^{-} = CIO_2 + O_2$$

nach links verschoben, d. h. das Peroxochlorat stabilisiert.

30

Zur Verbesserung der Haltbarkeit des Reaktionsprodukts ist beispielsweise eine Lagerung bei erhöhtem pH-Wert geeignet, beispielsweise bei pH-Wert 10 oder mehr. Die Einstellung dieses pH-Werts kann mit einer geeigneten Base, wie vorstehend zum Herstellungsverfahren beschrieben, vorgenommen werden.

Zur Erzielung einer Chlorit-freien Peroxochlorsäure, ihrer Salze oder der Lösungen davon ist es überraschenderweise gelungen, die freie Säure bei Erniedrigung des pH-

Wertes unter 6, z.B. auf pH-Wert 5 oder weniger aus dem erhaltenen Chlorationen enthaltenden Gemisch mit einem Inertgas, wie einem Edelgas, z.B. Argon oder Stickstoff, auszutreiben und aufzufangen. Sie kann beispielsweise in einer Base, wie einer Alkalimetallbase, Erdalkalimetall- oder Zinkbase oder Stickstoffbase, wie Ammoniak oder einem organischen Amin aufgefangen werden. Es ist aber auch möglich die freie gasförmig anfallende Säure in einer Kühlfalle (z.B. bei –100 bis –190 °C) auszufrieren.

Beispielsweise ist es möglich, aus einer 2,7 Gew.-%-Lösung der Säure in der etwa 50fachen Menge an Natriumchlorit die mit Argon ausgetriebene Säure zu 70 % mit 2M Natronlauge aufzufangen. Ein UV-Spektrum der Lösung zeigte durch das Fehlen des Peaks bei 260 nm, daß in der Lösung kein Natriumchlorit zugegen ist.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet daher ein Verfahren zur Herstellung und Isolierung von Peroxochlorsäure und deren Derivaten, sowie Salzen davon, bei dem Chlordioxid mit einer wäßrigen oder wasserhaltigen Lösung von Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von ≥ 6,5, bevorzugt 10 - 12 umgesetzt wird, worauf der pH-Wert unter 6 erniedrigt und die freie Säure oder deren Derivat als Gas mittels eines Inertgases aus der Lösung ausgetrieben und aufgefangen wird. Zur Gewinnung Kohlendioxidfreier Produkte wird hierbei vorzugsweise unter Luftabschluss, beispielsweise unter Stickstoff, Sauerstoff oder Argon, gearbeitet.

Wird die Säure in einer wäßrigen Lösung einer Base aufgefangen, so erhält man die Chlorit-freien entsprechenden Salze in Lösung. Die Lösungen können in üblicher Weise eingeengt werden, z.B. durch Eindampfen unter reduziertem Druck, wobei man die Salze in kristalliner Form isolieren kann, oder durch Behandeln mit einem Gasstrom, wie Argon oder Stickstoff. Die Struktur kann durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Als Gegenionen kommen alle Metallkationen und organische Kationen, wie diejenigen von Stickstoffbasen, insbesondere quaternäre Ammoniumsalze, in Frage. Welche Kationen besonders geeignet sind, ergibt sich aus dem jeweiligen Verwendungszweck. Für pharmazeutische Anwendungen sind insbesondere Erdalkali- oder Alkalimetalle, vozugsweise Na\* oder K\*, oder Zn²\* bevorzugt, bei technischen Anwendungen können auch organische Kationen, wie Kationen von Stickstoffbasen, insbesondere Alkylammoniumkationen, wie Trialkylammoniumkationen, oder vor allem quaternäre Ammoniumkationen eingesetzt werden.

Einen Hinweis auf das Vorliegen der Salze liefert auch die Wiederauffindbarkeit von Peroxochlorat-Anionen nach Wiederauflösung eines getrockneten Salzes durch Titration: Beispielsweise wird eine Lösung vom pH 10,5, die 0,1-molar an Natriumperoxochlorat ist (Gehalt durch Titration ermittelt), zur Trockene eingedampft und anschließend wieder in Wasser aufgenommen. Die Titration eines aliquoten Teils mit 0,1 M Salzsäure ergibt vorzugsweise eine Wiederfindung von 80% bis 100%, insbesondere 90 % bis 99,95%, beispielsweise 95 %.

Es ist zweckmäßig und bevorzugt, die Säure sowie die Salze unter Ausschluß von Licht zu lagern und daraus wäßrige Lösungen mit hohen pH-Werten herzustellen, z.B. mit pH-Werten von 10, 11 oder 12 und darüber, insbesondere im Bereich von pH 10 bis pH 13, um lange Lagerfähigkeiten zu erzielen. Aus derartigen Lösungen kann je nach Bedarf die freie Säure, wie vorstehend beschrieben, wieder erhalten und gegebenenfalls in Lösungen mit gewünschtem pH-Wert bzw. in Salze überführt werden.

Die erfindungsgemäße Peroxochlorsäure oder ihre Derivate, oder die Anionen, oder insbesondere die Salze davon, liegen vorzugsweise in im wesentlichen reiner Form vor, d.h. in Lösung bezogen auf die Gesamtmolarität der gelösten Peroxide insbesondere in mehr als 80 %, vorzugsweise mehr als 90 % Reinheit vor, vorzugsweise in mehr als 95 Mol-% Reinheit; im Fall der festen Salze in mehr als 80 Gewichtsprozent Reinheit, vorzugsweise in mehr als 90 Gewichts-% Reinheit, insbesondere in mehr als 95 Gewichts-% Reinheit.

- Die erfindungsgemäße Peroxochlorsäure, deren Derivate, bzw. Anionen und Salze davon können als solche und insbesondere in wäßriger oder wasserhaltiger Lösung als Oxidationsmittel für die verschiedensten medizinischen, kosmetischen, technischen und landwirtschaftlichen Zwecke Verwendung finden.
- Beispiele für mögliche Testsysteme finden sich in den eingangs genannten Publikationen und Patentschriften, die hier in dieser Hinsicht durch Bezugnahme aufgenommen werden.

Eine Anwendungsmöglichkeit besteht in der Verwendung als pharmazeutische

10

20

25

30

Präparate (Arzneimittel) bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln, die auf jegliche Weise, insbesondere topisch, aber auch parenteral verabreicht werden können. Die Arzneimittel können in üblicher Weise mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Trägern und Verdünnungsmitteln formuliert werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff Peroxochlorsäure, deren Anionen und/oder Derivate davon, oder Salze davon, umfassen und insbesondere zur Behandlung der eingangs genannten Erkrankungen verwendet werden können. Besonders bevorzugt sind Präparate zur enteralen, wie nasalen, bukkalen, rektalen oder insbesondere oralen (vorzugsweise unter Umgehung der Magensäure, z.B. mit magensaftresistenten Präparaten wie Kapseln oder LAcktabletten, sowie vor allem zur lokalen oder parenteralen, wie intravenösen. intramuskulären oder subkutanen Verabreichung an Warmblüter, insbesondere Menschen. Die Präparate enthalten den Wirkstoff allein oder vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterialien. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Krankheit, sowie von Spezies, deren Alter, Gewicht und individuellem Zustand, individuellen pharmakokinetischen Gegebenheiten sowie der Applikationsweise ab. Vorzugsweise liegt die Dosierung für die enterale oder insbesondere parenterale Applikation (beispielsweise durch Infusion oder Injektion) (vorzugsweise am Menschen) im Bereich von 0,01 bis 100 μMol/kg, insbesondere zwischen 0,1 bis 100 μMol, also beispielsweise bei einem Menschen mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 1 mg bis 1 g/Tag, insbesondere bei 8,5 mg bis 850 mg/Tag, in einer Dosis oder aufgeteilt auf mehrere Dosen. Für die lokale Applikation liegen bevorzugte Dosisbereiche zwischen 0,1 und 10, insbesondere 0,5 und 5 ml/100 cm<sup>2</sup> einer 0,1 bis 10 millimolaren Lösung (entsprechend mehr oder weniger für grössere oder kleinere Flächen - applizierbar direkt oder unter Verwendung von getränkter Gaze).

So betrifft die Erfindung auch eine Methode zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von hierin beschriebenen Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, oder zwei oder mehrere dieser Wirkungen, insbesondere zur Behandlung

einer Wunderkrankung, bei einem Warmblüter, umfassend die Verabreichung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder von Salzen davon, in einer gegen die genannten Krankheiten wirksamen Menge an einen Warmblüter, z.B. Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf.

Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur prophylaktischen und insbesondere therapeutischen Behandlung von hierin beschriebenen Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung, angezeigt bzw. erfolgreich ist, oder zwei oder mehrere dieser Wirkungen, insbesondere einer Wunderkrankung, vorzugsweise eines Warmblüters, der an einer derartigen Erkrankung leidet, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, in einer prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch gegen die genannte Erkrankung wirksamen Menge und ein oder mehrere pharmazeutisch verwendbare Trägermaterialien.

Die Erfindung betrifft auch die Methode zur Verwendung bzw. ein Verfahren zur Verwendung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, zur (kosmetischen) Pflege der Haut, beispielsweise bei Vorliegen einer Neigung zur Entwicklung von Pickeln oder Vorliegen von Pickeln.

Dosiseinheitsformen, sind z.B. Dragées, Tabletten, Ampullen, Vials, Suppositorien oder Kapseln. Weitere Applikationsformen insbesondere für Lösungen von Peroxochlorsäure, ihren Anionen und/oder Derivaten, oder Salzen davon, sind z.B. Salben, Crèmes, Pasten, Gele, Schäume, Mundwässer, Tropfen, Sprays, und dergleichen. Die Dosiseinheitsformen, z.B. Ampullen, Tabletten oder Kapseln, enthalten vorzugsweise von etwa 0,05 g bis etwa 1,0 g, insbesondere von 8,5 mg bis 850 mg, eines Salzes von Peroxochlorsäure und/oder deren Derivaten mit üblichen Trägermaterialien.

30

20

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs-, oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann eine 0,05 bis 1 M Lösung eines Peroxo-

20

25

chloratsalzes und/oder eines Salzes von dessen Derivaten in bidestilliertem Wasser bei einem pH gleich oder > 10, vorzugsweise 10 bis 13, insbesondere 12,5, gelöst werden. Diese Lösung wird unmittelbar vor der Verabreichung mit Kochsalz, Natrium- oder Kaliumbicarbonat und bidestilliertem Wasser zur Isotonie auf Konzentrationen von ca. 1 - 5 mM verdünnt und dem physiologischen pH angenähert. Diese Lösung ist für die parenterale, bevorzugt intravenöse Anwendung geeignet.

Für eine bevorzugte Formulierung eines Arzneimittels zur topischen Anwendung werden vorzugsweise Peroxochlorat und/oder dessen Derivate als Salze in bidestilliertem Wasser mit Konzentrationen im unteren millimolaren bzw. oberen mikromolaren Bereich, vorzugsweise im Konzentrationsbereich von 0,5 - 5 mM mit pH gleich oder > 10, insbesondere 10 bis 13, bevorzugt z.B.11,5, gelöst und mit Glycerin, Kochsalz oder einem anderen geeigneten verträglichen, möglichst physiologischen Mittel auf Isotonie eingestellt. Weitere Zusätze sind möglich. Insbesondere sind bei Abfüllung des Arzneimittels in Plastikbehälter solche Zusatzstoffe geeignet, die Übergangsmetallspuren neutralisieren können, da Übergangsmetalle in der Wandung während Lagerung gelöst werden und eine Zersetzung des Wirkstoffes katalysieren können. Beispiele für solche Zusatzstoffe sind Oligo- oder Polyalkohole, wie Ethylenglykol, Desferrioxamin oder EDTA (z.B. als Dinatriumedeat). Die so erhaltene Lösung kann direkt auch auf Wunden verabreicht werden.

Das Anion der Peroxochlorsäure ist stabil, die Säure selber zerfällt relativ schnell. Eine Arzneiwirkstoffstabilisierung kann deswegen über den pH erreicht werden. Die Wirkstofflösung kann zur Verbesserung der Verträglichkeit unmittelbar vor Gebrauch durch eine Pufferverdünnung auf einen annähernd physiologischen Wert abgesenkt werden. Aus Gleichung 1 ergibt sich im Blut bei pH 7,4 eine chemische Halbwertszeit von ca. 2,4 Stunden. Dies reicht für die Entfaltung der pharmakologischen Wirkung im ganzen Körper aus, denn diese Wirkung beruht nicht auf der Rezeptor-Liganden-Interaktion eines konventionellen Pharmakons, sondern sie ist, wie bereits dargelegt, mit einer schnell und irreversibel ablaufenden Oxidationsreaktion verknüpft. Deren pharmakologische Wirkung hält an, solange die Zelle und/oder ihre chemisch veränderten Strukturen erhalten bleiben, ist also nicht nach Abdiffundieren einer Wirksubstanz von einem Rezeptor beendet.

20

Beispiele für Indikationsgebiete, bei denen eine Verstärkung der Geweberegeneration prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch zur Behandlung einer Erkrankung erfolgreich ist, sind die Geweberegeneration nach physikalischen Schäden (wie z.B. stumpfe und scharfe Traumen, kurzwelliges Licht, radioaktive Strahlung) und nach chemischer Schädigung (z.B. durch Gewebegifte, wie Lost, Chemotherapeutika). Ein weiteres Anwendungsgebiet in diesem Bereich ist die Verbesserung der Wundheilung insbesondere von hartnäckigen, sogenannten "spontanen" Wunden, die aufgrund eines Grundleidens (beispielsweise Diabetes mellitus, Gefäßleiden, Immunsuppression oder altersbedingt) nicht heilen wollen. Zu derartigen Wunden gehören insbesondere Dekubitus und chronische Beinulcera. Unter Wundbehandlung ist hier insbesondere die Behandlung vofn Wunden auf der Haut, den Schleimhäuten und in Geweben, wie z.B. Leber, Herzmuskel oder Knochenmark, zu verstehen.

Ein weiteres Indikationsgebiet bezieht sich auf die prophylaktische oder insbesondere therapeutische Behandlung von Krenkheiten, bei denen eine Immunmodulation erfolgreich ist, besonders die Verbesserung der Immunabwehr, insbesondere nach schweren bakteriellen (bedingt sowohl durch aerobe als auch besonders durch anaerobe Keime) und parasitären und viralen Infekten. Besonders gilt das für solche Infekte, die eine Anergie hervorrufen, wie sie beispielsweise für mykobakterielle Infekte (Lepra und TBC) bekannt ist. Auch eine Immunabwehrschwäche, wie sie beispielsweise bei Herpes- und HIV-Virus-Erkrankungen auftreten kann, ist ein potentielles Indikationsgebiet für eine Peroxochloratbehandlung. Das durch eine pathologische Toleranz gelähmte Abwehrsystem wird durch die Therapie mit der von den Immunzellen als künstliches Gefahrensignal wahrgenommenen Peroxochlorsäure wieder in die Lage versetzt, physiologisch zu reagieren. Eine solche immununmodulierende Intervention ist keinesfalls gleichzusetzen mit einer Immunstimulation, die sich bei AIDS bisher nicht als ein erfolgversprechender Therapieansatz erwiesen hat. Auch im Frühstadium nach mutagenen, gentoxischen Traumen, wie sie beispielsweise durch eine Gammabestrahlung oder durch eine Vergiftung mit sogenannten chemischen Radiomimetika ausgelöst werden können, und/oder Zelltraumata, die zu einer malignen Zellentartung mit späterem bösartigen Tumorwachstum führen können, kann eine co-stimulierende Immunmodulation durch Peroxochlorat zur Anwendung kommen.

Ein weiteres Gebiet bezieht sich auf Krankheiten, bei deren Therapie oder insbesondere

15

20

Prophylaxe eine Verbesserung der Impfreaktion angezeigt bzw. erfolgreich ist. Hier wirkt die erfindungsgemässe Peroxochlorsäure, deren Derivate, ihre Anionen oder Salze davon insbesondere als Adjuvans. Die Verbesserung einer schwachen Impfreaktion, wie sie insbesondere auch nach Verabreichung einer sogenannten Peptidovakzine bekannt ist, oder auch die oxidative Mitigierung einer Lebendvakzine gehören somit ebenfalls zu den Anwendungsgebieten.

Schließlich ist ein Indikationsgebiet die Strahlensensibilisierung, beispielsweise bei der Tumorbehandlung, nach oder vor der Bestrahlung oder simultan oder zeitlich überlappend.

Als Peroxoverbindung mit einer therapeutischen Breite von 2 log (i.p. LD<sub>50</sub> bei Ratten > 0,1 Millimol pro kg KG) eignet sich Peroxochlorat insbesondere bei intratumoraler Anwendung zur Strahlensensibilierung, insbesondere in relativ kurzen Zeiträumen vor oder nach der Bestrahlung, bevorzugt 1 - 24 Stunden vor oder nach der Bestrahlung. Eine gewebeverträgliche biozide Desinfektion ist im Bereich 10<sup>-5</sup> - 10<sup>-4</sup> M (bevorzugter Konzentrationsbereich am Wirkort) möglich.

Peroxochlorsäure, die ein Analogon zum körpereigenen Wasserstoffperoxid darstellt, liegt beim pH-Wert des Blutes von 7,27 - 7,53 (Mittelwert 7,4) infolge des pK<sub>s</sub>-Wertes von 6,5  $\pm$  0,2 überwiegend, d.h. zu 89 Mol-%, als stabiles Anion und zu 11 Mol-% als Peroxosäure vor, während bei Wasserstoffperoxid (pK<sub>s</sub> = 11,9) unter physiologischen Bedingungen der ungeladene metastabile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Anteil 99,997 Mol-% und das Hydroperoxidanion

(¬OOH) lediglich 0,003 Mol-% beträgt. Insbesondere die ungeladene Säure kann daher in die Zellen eindringen, und da sie (anders als H₂O₂) gegen Katalase resistent ist, dort auch höhere Konzentrationen und damit mehr Wirksamkeit (z.B. bei der Regulation der Transkription oder Translation) erreichen als Wasserstoffperoxid.

Pharmakodynamisch sind aber in beiden Fällen im Körper unter anderem auch Produkte wirksam, die in vivo dadurch entstehen, daß nicht-ionisierte Peroxosäuren das Übergangsmetall Eisen in den Hämatoporphyrinen oxidieren. Oxidiertes Eisen (Fe>III) stellt als Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0π\* Porphyrine die terminale Wirkform dar. Als milde Oxi-

15

25

dantien können die Fe(V)=Porphyrine in einem zweiten Schritt zu einer oxidativen Spaltung von Zuckerketten, insbesondere membranständiger Glykoproteine führen, die Regulatorfunktionen für Zellinteraktionen wahrnehmen (Rutishauser U., Acheson A., Hall A.K., Dennis M.M., Sunshine J.: "The Neural Adhesion Molecule as a Regulator of Cell-Cell Interactions" Science 240: 53-57, 1988). Solche Glykoproteine mit Regulatorfunktion spielen nach dem neuesten immunologischen Kenntnisstand auch bei der Interaktion antigenpräsentierender Zellen (APC) mit T-Lymphozyten eine entscheidende co-stimulierende Rolle (Austyn J.M. and Wood K.J.: 4,2 Membrane Molecules in T-cell responses in Principles of Cellular and Molecular Immunology, Oxford University Press, 1993).

Damit ist ein Hydroperoxid pharmakologisch dann wirksam, wenn es auf Grund seiner Stabilität als Transportform (prodrug) angesehen werden kann. Für Peroxochlorat trifft das einerseits zu, weil es chemisch stabiler als das nicht-ionisierte H2O2 ist, andererseits wird es im Gegensatz zu dem letzteren nicht von dem Enzym Katalase angegriffen, die Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoffgas abbaut. Aus diesem Grunde kann Wasserstoffperoxid im Gegensatz zum Peroxochlorat nicht intravenös verabreicht werden. Als substituiertes Hydroperoxid (ROOH; R = ClO<sub>2</sub>) hat Peroxochlorat einen wieteren biochemischen Vorteil gegenüber dem im Körper von Phagozyten gebildeten  $H_2O_2$ . Substituierte Hydroperoxide (ROOH; R = H), wie z.B. Benzoylperoxid, Peressigsäure, Percarbonsäure, Methyl- und Ethylperoxid) bilden die terminale pharmakologische Wirkform der Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0  $\pi^*$  Porphyrine wesentlich schneller als  $H_2O_2$ . Ihre Geschwindigkeitskonstanten für eine solche Oxidationsreaktion von Hämoproteinen bei physiologischem pH sind groß (>> 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bildet die terminale pharmakologische Wirkform der Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0 π\* Porphyrine nicht nur langsamer, es zerstört sie unter Freisetzung von molekularem Sauerstoff (O2) auch wieder schneller reduktiv. Substituierte Hydroperoxide (Jones P., Mantle D., Davies D.M., Kelly H.C.: "Hydroperoxidase Activities of Ferrihemes. Heme Analogues of Peroxidase Enzyme Intermediates" Biochemistry 16, 18: 3974 - 3978, 1977) sind schlechte Reduktoren der terminalen pharmakologischen Wirkform der Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0 π\* Porphyrine (Frew J.E. and Jones P.: "Structure and Functional Properties of Peroxidases and Catalases" et ibid cit ref. in Advances in Inorganic and Bioorganic Mechanisms Vol. 3, edited by A.G. Sykes, Academic Press, 1984).

Pharmako-dynamisch wirkende (co)mitogene Oxidantien sind als solche als Arzneimittel insbesondere überall da einsetzbar, wo der Zustand des Immunsystems sich limitierend auf die Geweberegeneration auswirkt, gleich an welcher Stelle des Körpers sie zur Heilung und Genesung des Organismus stattfinden muß und gleich durch welche Faktoren eine Immunabwehrschwäche hervorgerufen wurde, ob durch bakterielle, virale oder parasitäre Infekte, ob durch eine intensive radioaktive Strahlenbelastung, ob durch andere physikalische Faktoren, ob durch eine massive zytotoxische Therapie, ob durch eine Stoffwechselerkrankung, wie z.B. Diabetes mellitus, oder Kombinationen hiervon. Die Peroxochlorsäureanionen sind als (co)mitogene Oxidantien selbstverständlich auch wirksame Adjuvantien zur Infektionsbekämpfung und zur Behebung einer Infektabwehrschwäche, wiederum unabhängig davon, wie diese Schwäche ausgelöst wurde, ob infektiös, physikalisch, chemotherapeutisch und/oder hormonell.

Das Peroxochlorsäureanion kann darüber hinaus in tierischen und pflanzlichen Geweben, die endoge Fe-porphyrine enthalten, als Desinfektionsmittel, besonders auch bei Anaerobier-Infektionen eingesetzt werden, sowie auch zur schonenden Desinfektion von zellulären und molekularen Blutbestandteilen.

Das Peroxochlorsäureanion kann beispielsweise auch als Desodorans in der Kosmetik (z.B. Achselhöhle, Füße) und in der medizinischen Pflege (beispielsweise Geschwüre), sowie aber auch in der Abwasserentsorgung verwendet werden, wenn es auf ein hohes Maß an Gewebe/Bioverträglichkeit ankommt.

In der Nahrungs- und Genußmittelindustrie kann das Peroxochlorsäureanion als hochwertiges, exzellentes Konservierungsmittel eingesetzt werden. Es hat sich gezeigt, daß Peroxochlorsäureanionen, in Spuren zu hochwertigen Rotweinen zugesetzt, diese sofort nach dem Entkorken ihr volles Bukett bei voller Erhaltung des Gaumen- und Zungengeschmacks entfalten lassen.

In der Technik, beispielsweise der chemischen Technik, kann das Peroxochlorsäureanion beispielsweise zur gezielten Oxidation von Doppelbindungen eingesetzt werden;
beispielsweise zur Herstellung von Oxiranen oder entsprechenden Diolen.
Beispielsweise ist es möglich, Propylen zu Oxiranen, wie Propylenoxid oder zu den
entsprechenden Diolen zu oxidieren. Ein weiterer industrieller Anwendungszweck liegt

in der Beseitigung von Geruchsbelästigungen, wie sie beispielsweise durch Kompostieranlagen, Räuchereien, Kraftwerke usw. hervorgerufen werden. Ein wichtiger Anwendungszweck ist die bereits erwähnte Entkeimung von beispielsweise Nahrungsmitteln wie Trinkwasser sowie der Einsatz auf dem Agrarbereich. Da es möglich ist, CC-Bindungen zu spalten, können die Peroxochlorsäure auch mit dem Ziel eingesetzt werden, Ballaststoffe aus Trink- oder Badewasser zu reduzieren bzw. diese Wässer zu entgiften.

Bei der vorstehend erwähnten Beseitigung der Geruchsbelästigung von beispielsweise Kraftwerken ist der erfindungsgemäße Einsatz auch von besonderer Bedeutung, da neben Nichtmetalloxiden wie Schwefeldioxid und Stickoxiden in der Abluft auch Schwermetalle enthalten sind. Diese werden zwar in der Regel von Filteranlagen zurückgehalten, dennoch stellt das Schwermetall Quecksilber ein Problem dar, da es garantiert sein muß, daß es vollständig in seiner zweiwertigen Form vorliegt. Dies kann durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Peroxochlorsäure erzielt werden. Da es sich bei den erfindungsgemäßen Peroxochlorsäuren um definierte Verbindungen handelt, ergeben sich auch keine Schwierigkeiten bei der Arzneimittel-Zulassung.

#### Beispiel 1

- Herstellung einer Metallperoxochloratlösung, die 50 bis 80 Gew.-% Metallchlorit enthalten kann und beispielsweise für technische Zwecke, wie z.B. Körperhygiene, zur Einleitung in Böden und Abwasser zur chemischen Dekontamination verwendet werden kann.
- In einem ersten Reaktionsgefäß wird Chlordioxid durch Reaktion von Natriumchlorit und Schwefelsäure hergestellt. Das gasförmige Chlordioxid wird mit einem Stickstoffstrom ausgetrieben und in ein zweites Reaktionsgefäß eingeleitet, in dem sich ein halber Liter einer molaren Lösung von Wasserstoffperoxid in Wasser befindet. Bei einem ersten Versuch wird dieser Lösung kein Natriumchlorit, bei einem zweiten Versuch werden 0,1 M Natriumchlorit zugesetzt. Während des Einleitens des Gases wird der pH-Wert der Reaktionslösung mittels einer Einstab-Glaselektrode überwacht. Der pH-Wert wird durch automatische Zugabe mit einem pH-Stat-Gerät beim Neutralpunkt gehalten. Als Base wird Natronlauge verwendet. Der Fortschritt des Umsatzes an Chlordioxid wird über die zugegebene Menge der Natronlauge überwacht. Nach einem Verbrauch von 4

mmol Natronlauge enthalten die Lösungen beider Versuche 1 mmol des Anions des wirksamen Peroxochlorsäureanhydrids (Ausbeute 13 % d.Th.). Der Gehalt an Chlorhydroperoxid wird durch potentiometrische Titration mit Salzsäure bestimmt.

Zur Verbesserung der Haltbarkeit des Reaktionsprodukts wird der pH-Wert mit Natronlauge auf über 10 eingestellt.

#### Beispiel 2

15

Herstellung einer Metallperoxochloratfestsubstanz in einem Gemisch mit ca. 50 % Metallchlorit (für technische Zwecke, insbesondere zur Herstellung von Tabletten zur Aufbereitung keimfreien Trinkwassers)

Die Na-peroxochlorathaltige Lösung (hergestellt nach Beispiel 1) wird bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Bei ca. +4°C scheiden sich die Kristalle von reinem Na-Chlorit ab. Diese werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird zwei bis drei weiteren Kristallisationsschritten unterzogen, bis das ausfallende Na-Chlorit merklich Na-Peroxochlorathaltig ist. Der Gehalt von Peroxychlorat wird jeweils durch Titration mit 0,1N HCl bestimmt.

Auf diese Weise kann eine etwa 1,5 molare Na-Peroxochloratlösung hergestellt werden, die zur Trockne eingedampft wird. Der dabei erhaltene farblose Feststoff enthält bis zu 60 % Natriumperoxochlorat, Natriumchlorit und in geringem Ausmaß Natriumchlorid sind als Verunreinigungen enthalten. Im Raman-Spektrum der so konzentrierten Lösung zeigen sich zwei Banden: Die Bande bei 799 cm<sup>-1</sup> ist charakteristisch für Chloritionen, die Bande bei 1051 cm<sup>-1</sup> ist Peroxochlorat zuzuordnen. Von Schritt zu Schritt der beschriebenen Anreicherung nimmt die Bande bei 1051 cm<sup>-1</sup> an Intensität zu, die Bande bei 799 cm<sup>-1</sup> ab. Das zum Natriumperoxochlorat isomere Natriumperchlorat zeigt im Raman-Spektrum eine Bande bei 938 cm<sup>-1</sup>, für Natriumchlorat liegt die Bande bei 933 cm<sup>-1</sup>.

## Beispiel 3

30

Herstellung einer Peroxochloratlösung ohne Chloritverunreinigung (für pharmazeutische Zwecke)

Die Peroxochlorat-haltige Lösung wird mit einer Säure (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder ähnlichem) auf einen pH-Wert um 5 eingestellt. Mit einem kräftigen Gasstrom (z.B. Argon) wird sofort die undissoziierte Säure ausgetrieben und in einer Waschflasche aufgefangen, die mit einer basischen Lösung beschickt ist (vorzugsweise eine 0,1M NaOH). Schon nach wenigen Minuten ist die Peroxochlorsäure aus der Ausgangslösung vollständig ausgetrieben und zu ca. 70 % unzersetzt als stabiles Anion aufgefangen. Diese Auffanglösung enthält nur noch stabiles Metallperoxochlorat sowie nach der Rücktitration auf den physiologischen pH mit Säure (z.B. HCl oder CO<sub>2</sub>) wenig Salz (z.B. NaCl oder NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) neben Spuren von NaOH.

10

## Beispiel 4

Herstellung einer Peroxochloratlösung ohne Chloritverunreinigungen

Eine möglichst konzentrierte Lösung eines Metall-, Ammonium- oder 15 Alkylammoniumperoxochlorats, die Verunreinigungen an Chloritionen haben kann, wird zu einer Pufferlösung vorzugsweise vom pH zwischen 3,5 und 5,5 (beispielsweise Citronensäure- oder Phosphorsäure-Puffer) zugetropft. Der pH-Wert wird mit einer Glaselektrode überwacht. Er darf nicht höher als 6 sein. Mit einem kräftigen Gasstrom (beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff, Argon oder auch CO2-freie Luft) wird die Peroxochlorsäure ausgetrieben und in eine Batterie von drei hintereinandergeschalteten Waschflaschen geleitet, die mit einer Base beschickt sind. Es können beliebige Basen verwendet werden. Beispielsweise eignen sich Natronlauge oder Kalilauge, aber auch Ammoniaklösung und Lösungen von Erdalkali- oder Zinkhydroxiden sowie Stickstoffbasen-enthaltende Lösungen. Ebenso können Lösemittelgemische, 25 wasserhaltige sowie wasserfreie organische Lösemittel verwendet werden. Es ist zu kontrollieren, daß der pH-Wert in den Waschflaschen möglichst nicht unter einen Wert von pH 10 abfällt.

#### 30 Beispiel 5

Herstellung von reinem kristallinen Metall-, Ammonium- oder Alkylammoniumperoxochlorat

Die im Beispiel 3 oder 4 hergestellte chloritfreie Lösung an Metall-, Ammonium- oder

Alkylammoniumperoxochlorat wird bis zur beginnenden Kristallisation durch Begasen mit Argon eingeengt. Im Falle von Natrium als Metallion scheiden sich farblose stäbchenförmige Kristalle an Natriumperoxochlorat ab. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Werden 5 mg des Natriumsalzes in 0,5 ml Wasser gelöst, so lässt sich im Ramanspektrum die charakteristische Bande bei 1051 cm<sup>-1</sup> als scharfer Peak erkennen. Die Titration mit 0,1 M Salzsäure ergibt einen Verbrauch von 0,4 ml.

#### 10 Beispiel 6

15

Zu einer Lösung von 100 g Natriumchlorit in 200 ml Wasser gibt man unter Rühren vorsichtig tropfenweise Salzsäure (96%-ig) zu. Mit einem kräftigen Gasstrom (N2 oder O2) wird das entstehende Chlordioxid ausgetrieben. Der CIO2-haltige Gasstrom wird über drei hintereinandergeschaltete Waschflaschen, die mit je 30 ml einer 2 M NaClO<sub>2</sub>-Lösung vom pH 11 beschickt sind, in eine Lösung von 15 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid in 35 ml Wasser, die zuvor durch Zugabe von 4M Natronlauge auf pH 12 gebracht ist, eingeleitet. Während der Gaseinleitung wird der pH-Wert mit einer Glaselektrode kontrolliert. Durch Zugabe von 4M NaOH wird der pH-Wert bei 12 gehalten. Das vorgelegte H₂O₂ ist verbraucht, wenn die Gaseinleitung zu einer Gelbfärbung führt. Mit einem Tropfen H₂O₂ wird die Lösung anschließend wieder entfärbt. Die peroxochlorathaltige Lösung wird unter Rühren zu einer Lösung von 500 g Zitronensäure in 3 Liter Wasser getropft, die zuvor mit 2 M Natronlauge auf ph 4,5 eingestellt ist. Während der Zugabe wird die Peroxochlorsäure mit einem kräftigen Gasstrom (N<sub>2</sub> oder O<sub>2</sub>) ausgetrieben und in drei hintereinandergeschaltete Waschflaschen, die mit je 50 ml 0,1 M NaOH beschickt sind, aufgefangen. Wenn der pH-Wert in den Waschflaschen auf 10 gesunken ist, werden die Inhalte der Waschflaschen vereinigt und zur Trockene eingeengt. Ausbeute: 1,5 g trockenes Natriumperoxochlorat.

#### 30 Beispiel 7

## Anwendungsbeispiel

Bei 10 Patientfallbeispielen mit chronischen, infizierten und seit über 4 Monate bis zu einem Jahr therapierresistenten Wunden (2 diabetische Fußwunden, 4 Ulcera venosa, 1 Ulcus nach Laserung einer Fingerwarze, 1 Fingerwunde bei Scleroderma [links behan-

delt heilend, rechts trocken verbunden nicht heilend], 2 Wunden bei leukozytenklastischer Vaskulitis) kann eine Abheilung unter einer äußerlichen Wundfeuchtbehandlung mit 0,01 bis 0,001 %igem Peroxochlorat in physiologischer Kochsalzlösung erzielt werden. In diesen Fällen dauert bei dieser Anwendung von Natriumperoxochlorat "under compassionate use" der vollständige Wundverschluß nicht länger als zwei Monate.

#### **PATENTANSPRUCHE**

- 1. Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon.
  - Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, nach Anspruch 1 in wasserhaltiger oder wäßriger Lösung.
- 10 3. Salze von Peroxochlorsäure oder deren Derivaten gemäss Anspruch 1.
  - 4. Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Zink-, Ammoniak- und Aminsalze von Peroxochlorsäure oder deren Derivaten.
- Verfahren zur Herstellung und Isolierung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadaurch gekennzeichnet, daß man Chlordioxid mit einer wäßrigen oder wasserhaltigen Lösung von Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von ≥ 6,5 umsetzt, den pH-Wert durch Zusatz einer Säure erniedrigt und die gasförmige freie Peroxochlorsäure oder deren Derivate mit einem Inertgas austreibt und auffängt.
  - 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure oder deren Derivate in einer Kühlfalle auffängt.
- Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure oder deren Derivate in eine wäßrige alkalische Lösung einleitet.
  - 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base eine Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Zink- oder Stickstoffbase oder ein Hydroxid eines quaternären Ammoniumsalzes verwendet.
  - Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen Salze durch Einengen oder fraktioniertes Kristallisieren isoliert.
  - 10. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die

30

erhaltenen Lösungen durch Erhöhen des pH-Wertes stabilisiert.

- 11. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate oder Anionen, oder Salze davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
- 12. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es zur parenteralen oder topischen Verabreichung formuliert ist.
- 13. Verwendung der Peroxochlorsäure, von deren Derivaten und/oder Anionen, oder
   Salzen davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Oxidationsmittel, Desinfektionsmittel, Konservierungsmittel und/oder Bleichmittel.
- 14. Verwendung der Peroxochlorsäure, von deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere zur Wundbehandlung.
  - 15. Verwendung vom Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere zur Wundbehandlung.
  - 16. Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

15

20

- 17. Methode zur Behandlung von Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere von einer Wunderkrankung, bei einem Warmblüter, umfassend die Verabreichung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder von Salzen davon, gemäss Anspruch 1 in einer gegen die genannten Krankheiten wirksamen Menge an einen Warmblüter, z.B. Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf.
- 18. Pharmazeutische Zusammensetzung zur prophylaktischen und insbesondere therapeutischen Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere einer Wunderkrankung, eines Warmblüters, der an einer derartigen Erkrankung leidet, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, gemäss Anspruch 1 in einer prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch gegen die genannte Erkrankung wirksamen Menge und ein oder mehrere pharmazeutisch verwendbare Trägermaterialien.

1/1

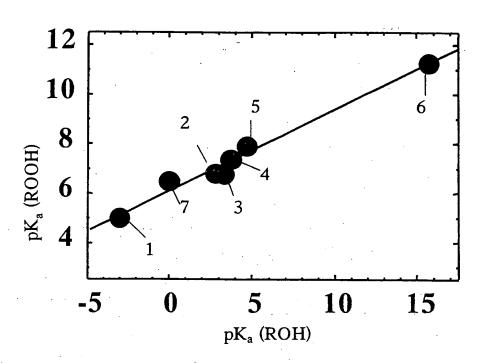


Fig. 1